STUDIE ÜBER BLUTGASVERÄNDERUNGEN NACH INTRAVENÖSER APPLIKATION VON SHF 312 B 3 (LORMETAZEPAM)

Ruth Hiebl

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546803_0023

Aus der Anaesthesieabteilung
(Vorstand: Prof. Dr. med. A. Doenicke)

der Chirurgischen Poliklinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. F. Holle)

STUDIE ÜBER BLUTGASVERÄNDERUNGEN NACH INTRAVENÖSER APPLIKATION VON SHF 312 B 3 (LORMETAZEPAM).

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Humanmedizin
an der Ludwig Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Ruth H i e b l
aus Wasserburg a.Inn

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. A. Doenicke
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. F. Holle
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	30. 7. 81

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Thema 1

2. Einleitung 2

3. Zielsetzung 3

4. Methodik 4 - 16

4.1 Versuchspersonen 4
4.1.1. Ein- und Ausschluß kriterien 4
4.1.2 Ethik und Sicherheit 4-5

4.2 Design 5

4.3 Pharmaka 5 - 6
4.3.1 SHF 312 B 5-6

4.4 Dosierung 6

4.5 Meßparameter 6
4.5.1 der arteriellen Blutgasanalyse 6
4.5.2 der Gesamtstudie 6

4.6 Versuchsanordnung 7 - 9
4.6.1 für die Blutgasanalyse 7
4.6.2 für i.v. Zugang 8
4.6.3 Abb.2 Versuchsanordnung 8
4.6.4 für elektrische Ableitng.Aufzeichnung 9

4.7 Versuchsdurchführung 9 - 10
4.7.1 Dosierung u.Applikationsform d.Pharmaka 1o
4.7.2 Blutproben 1o

4.8 Schlüssel 11 - 12

4.9 Statistische Grundlagen 13 - 15
4.9.1 Warum einfache Varianzanalyse 13
4.9.2 Einfache Varianzanalyse 13-15

4.1o Meßgeräte 16
4.1o.1 Meßgerät Hb-Bestimmung 16
4.1o.2 Meßgerät für Blutgasanalyse 16
4.1o.3 Rechner f.Statistik 16

5. Blutgas- und Säuren- Basen-Parameter 17 - 21

5.1 Hb 17

5.2 pH 17

5.3 pO_2 Sauerstoffpartialdruck 17

5.4 O_2 Sät% (prozentuale Sauerstoffsättigung des Hämoglobins) 19
5.5 pCO_2 (Kohlendioxydpartialdruck) 19 - 2o
5.6. Standard - Bikarbonat 2o
5.7 Aktuelles Bikarbonat 2o
5.8 BE (Basenüberschuß) und Pufferbasen 2o - 21

6. Ergebnisse 22 - 3o
6.1 pH 22 - 23
6.1.1 Verlauf bei Dosis o,5 mg SHF 22
6.1.2 Verlauf bei Dosis 1,o mg SHF 22
6.1.3 Verlauf bei Dosis 2,o mg SHF 22
6.1.4 Vergleich 23
6.2 pO_2 23 - 24
6.2.1 Verlauf bei Dosis o,5 mg SHF 23
6.2.2 Verlauf bei Dosis 1,o mg SHF 23
6.2.3 Verlauf bei Dosis 2,o mg SHF 24
6.2.4 Vergleich 24
6.3 O_2 Sättigung 25 - 26
6.3.1 Verlauf bei Dosis o,5 mg SHF 25
6.3.2 Verlauf bei Dosis 1,o mg SHF 25
6.3.3 Verlauf bei Dosis 2,o mg SHF 25
6.3.4 Vergleich 26
6.4 pCO_2 26 - 27
6.4.1 Verlauf bei Dosis o,5 mg SHF 26
6.4.2 Verlauf bei Dosis 1,o mg SHF 26
6.4.3 Verlauf bei Dosis 2,o mg SHF 27
6.4.4 Vergleich 27
6.5 Standardbikarbonat 28 - 29
6.5.1 Verlauf bei Dosis o,5 mg SHF 28
6.5.2 Verlauf bei Dosis 1,o mg SHF 28
6.5.3 Verlauf bei Dosis 2,o mg SHF 28
6.5.4 Vergleich 29

6.6. Base Excess 29 - 3o
6.6.1 Verlauf bei Dosis o,5 mg SHF 29
6.6.2 Verlauf bei Dosis 1,o mg SHF 29
6.6.3 Verlauf bei Dosis 2,o mg SHF 29
6.6.4 Vergleich 3o

7. Diskussion 31 - 33

8. Zusammenfassung 34 - 35

9. Anhang Kurven und Tabellen 36 - 45

1o. Literaturverzeichnis 46 - 47

1. Thema

Studie über die Blutgasveränderungen nach intravenöser Applikation von SHF 312 B 3 (Lormetazepam) an freiwilligen Versuchspersonen im Rahmen einer Gesamtstudie (Doppelblindstudie mit Flunitrazepam) über EEG-, Psychotest- und Leberparameterveränderungen.

2. Einleitung

Die Aufgabe der Atemregulation besteht in der Anpassung des geförderten Gasvolumens an die Erfordernisse des Stoffwechsels. Dies geschieht einerseits in einem geschlossenen Regelkreis über den Feedbackmechanismus der Blutgase und des Serum pH's. Zum anderen in einer offenen Steuerung über Muskelaktivität, psychische Größen wie Angst und Schmerz. Allein die Erwartung einer Muskelanspannung führt im Sinne einer Bereitstellungsreaktion zur Steigerung des Atemminutenvolumens. Das heißt, die Atmung folgt sowohl willkürlicher als auch autonomer Innervation. Von den vitalen Organfunktionen nimmt sie damit bezüglich ihrer zentralnervösen Steuerung eine interessante Zwischenstellung ein.

Ermittelt man die Steigerung des Atemminutenvolumens durch die einzelnen Atemantriebe, so zeigt sich, daß der Einfluß der Blutgase im Vergleich mit den anderen Atemantrieben nicht überschätzt werden darf.(Lit.1)

Teil der Rhytmogenese sind die im Stammhirn einlaufenden Afferenzen aus der Peripherie. Eine zentrale Unterdrückung dieser Aktivitäten kann bis zum Atemstillstand führen. Beeindruckende Erscheinungsform dieses Sachverhalts ist der Fentanylinduzierte Atemstillstand. Der schlafende Patient "vergißt" das Atmen. Er kann nach Fentanylgabe zwar leicht durch fortlaufende Ansprache zum Atmen angeregt werden, läßt man ihn jedoch unbeaufsichtigt, so ist der Atemantrieb, der von der Verschiebung der Atemgase im Blut ausgeht nicht stark genug, den Atemstillstand aufzuheben. Der Patient erliegt der akuten respiratorischen Insuffizienz. Da die Wirkung der Benzodiazepine auch als Hemmung aktivierender Neurone im aufsteigenden retikulären System beschrieben wird, ist eine mögliche Beeinflussung der Atmung zu berücksichtigen.

(Lit.: Ganong, W.F.: Medizinische Physiologie
Kap. 36
Narkose v. Ludwig Stöcker, Thieme-Verlag

3. Zielsetzung

I. Hat SHF 312 B 3 (Lormetazepam) eine atemdepressive Wirkung? (Lit.2,3)

II. Ist der atemdepressive Einfluß im Gegensatz zu anderen Benzodiazepinen (z.B. in unserer Studie Lormetazepam) weniger stark ausgeprägt? (Lit.4)

III. Ist die Wirkung dosisabhängig?

4. Methodik

4.1 Versuchspersonen

Die Untersuchung wurde an 36 gesunden Versuchspersonen im Alter von 19 - 36 Jahren durchgeführt. Jeder Proband nahm an 2 Versuchen teil, so daß n = 72 Applikationen vorgenommen wurden.

4.1.1 Ein- und Ausschlußkriterien

Die Probanden mußten folgende Voraussetzungen erfüllen

Alter: 21 - 45 Jahren
Gewicht: 50 - 90 kg
EEG: ohne Zeichen einer potentiell erhöhten Anfallsbereitschaft
EKG: nicht pathologisch
keine path. klinischen Befunde
keine Psychosen
Nierenfunktion: o.B.
keine Akutbehandlung mit Psychopharmika (Analgetika, Antipsychotika, Tranquilantia, Stimulantia); das Behandlungsende sollte mindestens 2 Wochen zurückliegen.
keine Drogenabhängigkeit
freiwillige Teilnahme

4.1.2 Ethik und Sicherheit

Die Sicherheit der Probanden wurde durch die Prüfergebnisse einer bereits abgeschlossenen i.v. Verträglichkeitsstudie am Menschen mit Dosierungen zwischen o,o63 und 4,o mg Gesamtdosis pro 70 kg K.G. gewährleistet.

Die Probanden wurden über Ziel, Ablauf und Risiken der geplanten Arzneimittelprüfung genau informiert. Nach dieser Information unterzeichneten sie eine Einverständniserklärung. Für evt. auftretende Schäden übernahm die Schering A.G. die gesamte Haftung. An der Prüfung nahmen nur männliche Probanden teil, die physisch und psychisch gesund waren. Dies wurde in Hinsicht auf die Ein- bzw. Ausschlußkriterien von Prof.Doenicke geprüft. Während der Prüfung und bis zu 2 Stunden danach stand ein Arzt mit Erfahrung in Intensivmedizin zur Verfügung. In Abhängigkeit von der festgestellten Wirkung und Nebenwirkung blieb der Proband unter weiterer Kontrolle.

4.2 Design

Es handelt sich um eine prospektive Doppelblinduntersuchung, in der nach Randomisierung die beiden Medikamente in gleicher Dosis cross-over an einem Probanden zur Anwendung kamen. Doppelblindstudie heißt, weder der Proband nach der Anaesthesist ist über die Dosierung und Art der Substanz informiert.

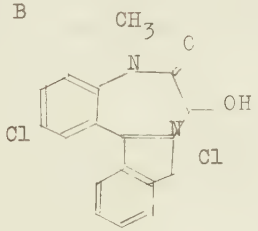
4.3 Pharmaka

4.3.1. SHF 312 B (Lormetazepam)

SHF 312 B ist ein 7-Chlor-5- (2-Chlorphenyl)-3-hydroxy-1-methyl-2,3-dihydro-1-H-1,4-benzodiazepin-2-on

Summenformel: C_{16} H_{12} Cl_{12} N_2 O_2

Abb.1 SHF 312 B



Die Halbwertszeit von SHF 312 B beträgt 13 Stunden und wird über die Nieren ausgeschieden. Das Molekulargewicht ist 335,19.

(Lit.: Informationsskripte der Schering AG). (Lit.3)

4.4 Dosierung

Von beiden Medikamenten wurden jeweils o,5, 1,o und 2,o mg auf 1o ml aufgezogen und in einer verklebten Spritze für die Injektion bereitgestellt. Die Substanz SHF 312 B lag in Form von Ampullen mit o,2 mg/ml, gelöst in 5o Gewichtsprozenten 1,2 - Probandiol (= Prophylenglykol) und Wasser vor.

Folgende Dosierungen wurden i.v. gegeben

D_1 o,5 mg Gesamtdosis (= 2,5 ml)
D_2 1,o mg Gesamtdosis (= 5,o ml)
D_3 2,o mg Gesamtdosis (= 1o,o ml)

4.5 Meßparameter

4.5.1 der arteriellen Blutgasanalyse

- PH
- pCO_2 (Kohlendioxydpartialdruck)
- pO_2 (Sauerstoffpartialdruck)
- HCO_3 (Bikarbonat)
- BE (Basenüberschuß)
- O_2Sät% (prozentiale Sauerstoffsättigung des Hämoglobins)
- Hb
- O_2CTVol%

4.5.2 der Gesamtstudie

- Blutdruckmessung nach RR
- Vitalfunktionen durch arterielle Puls- und Blutdruckregistrierung und durch kontinuierliche Aufzeichnung der Atemfrequenz und Atemtiefe.
- EEG
- EKG
- Leberparameter
- Psychotest

4.6 Versuchsanordnung

4.6.1 Für die Blutgasanalyse

Ein flexibler Katheter (Abbocath 14) wurde nach vorheriger Lokalanaesthesie mit 1%iger Scandicainlösung in die Arteria radialis gelegt. Der intraarterielle Zugang wurde mittels heparinisierter Kochsalzlösung (Combiflak, Inhalt 250 ml und 1000 E Heparin) offen gehalten. Mit Hilfe des Monitor Ring Kid wurde der Zugang unter konstantem Druck von etwa 2oo mm Hg offen gehalten.

Diesem System war ein Druckwandler Marke Stettham nachgeschaltet, der mit Hilfe eines Dehnungsmeßstreifens Druckimpulse in elektrische Impulse umwandelt (Blutdruckkurve). Der Druckwandler "Stettham" wurde mit einem unnachgiebigem Schlauch mit dem Katheter verbunden. Unnachgiebig deshalb, damit in diesem Verbindungsstück vom Katheter zur Meßmembran keine Druckschwankungen auftraten und der tatsächliche arterielle Blutdruck gemessen werden konnte.

Zwischen Schlauch und Katheter war ein Dreiwegehahn zwischengeschaltet, der folgende Wege ermöglichte:

a) Katheter-Schlauch
b) Katheter-freier Ausgang
c) Schlauch-freier Ausgang
d) alle drei Wege gleichzeitig

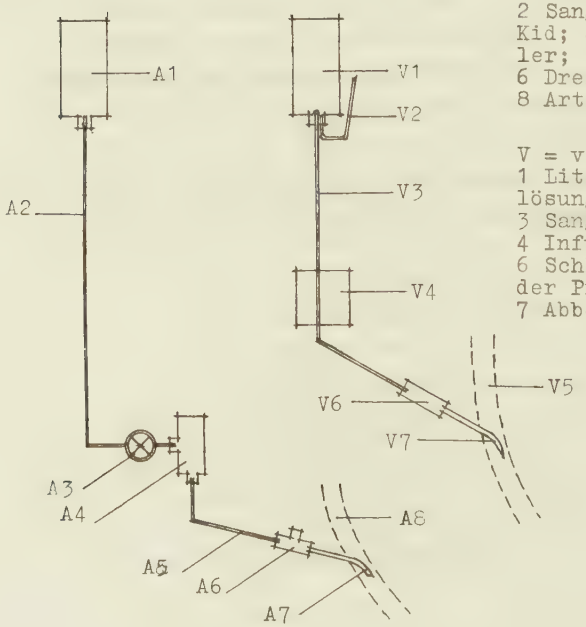
zu a) Für Blutdruckmessung
zu b) Für Probenabnahme zur Blutgasanalyse
zu c) zur Entlüftung des Systems Combiflak-Stettham-Schlauch-Hahn
zu d) wurde nicht benötigt

4.6.2 Für i.v. Zugang

Der i.v. Zugang war nötig für die Injektion der Prüfsubstanzen und für Notfallmaßnahmen.

Das venöse System wurde mit einer Elektrolytlösung (Tutofusin 1ooo ml) offen gehalten. Der Katheter (Abbocath 14) lag in einer großen Unterarmvene (sh.Abb.2). Die Infusionsgeschwindigkeit wurde mittels einer Infusionspumpe geregelt. Bei Injektion der Prüfsubstanz und bis ca. 1 Minute danach 9 Tropfen pro Minute, ansonsten während des Versuchs 19 Tropfen pro Minute.

4.6.3 Abb.2



A = arterielles System:
1 Combiflak (p=2oo mm Hg ohne Belüftung)
2 Sangofix B;3 Monitoring Kid; 4 Stettham Druckwandler; 5 harter Schlauch;
6 Dreiweghahn; 7 Abbocath;
8 Arteria radialis

V = venöses System:
1 Literflasche Elektrolytlösung; 2 Belüftungsschlauch
3 Sangofix R;
4 Infusionspumpe; 5 Armvene;
6 Schlauchteil für Injektion der Prüfsubstanz;
7 Abbocath

4.6.4 Für elektrische Ableitung und Aufzeichnung

Während der gesamten Versuchsdauer und 15 Minuten Vorlaufzeit wurden folgende Ableitungen gemessen:

4.6.4.1 Das EEG wurde 4-kanälig abgeleitet frontal, präfrontal, parietal und occipital.

4.6.4.2 Das Okulogramm 1-kanälig registrierte die Aktivität des Musculus rectus sup. bei den Bewegungen des Bulbus.

4.6.4.3 Der arterielle Blutdruck 1-kanälig über den Druckwandler Stettham (4.6.1) Zwischengeschaltet war eine numerische Digitalanzeige für Blutdruck und Pulsfrequenz(ebenfalls abgeleitet vom Druckwandler).

4.6.4.4 Die Atemfrequenz wurde auf dem letzten Kanal aufgezeichnet. Der Meßfühler wurde am Nasenloch befestigt.

4.7 Versuchsdurchführung

Jeder Proband durchlief im Abstand von 14 Tagen einen dreitägigen Untersuchungszyklus mit verschiedenen psychologischen Tests und Erhebungen der Befindlichkeit. Im Mittelpunkt der Untersuchung stand eine vierstündige Monitoring Phase, während der eine poligraphische EEG-Ableitung vorgenommen wurde. Über den Radialis-Katheter wurden die Blutgruppen entnommen und kontinuierlich der Blutdruck gemessen. Weiter kamen die Atemkurve und eine EKG-Ableitung zur Aufzeichnung. Verträglichkeit und mögliche Begleitreaktionen wurden vom Untersucher schriftlich festgehalten.

4.7.1 Dosierung u. Applikationsform der Pharmaka

Von beiden Medikamenten wurden jeweils o,5; 1,o und 2,o mg auf 1o ml Kochsalzlösung aufgezogen und in einer verklebten Spritze für die Injektion bereitgestellt. Die Medikamente wurden in eine laufende Elektrolytinfusion injiziert (sh.Abb.), die über einen Venenkatheter am Unterarm des Probanden angelegt war.

4.7.2 Blutproben

Die Blutproben wurden aus dem in der Arterie radialis liegenden Katheter entnommen zu den Zeiten minus 5, 0, 1, 3, 5, 7, 1o, 15, 3o, 45 und 6o Minuten, wobei 0 den Zeitpunkt der Injektion darstellte.

Vor der Blutentnahme wurde jeweils ca. 1 ml Blut verworfen um eine möglichst reine Probe zu erhalten. Nach der Entnahme wurde durch kurzen Zug am Ventil des Monitoring Kid das arterielle System gespült.

Es durfte nur kurz gespült werden um einen Verschluß der Arterie durch Kältereiz zu vermeiden. Die NaCl Lösung war nämlich relativ kalt (18^{o} Cels.)

Die Messung der Blutgase erfolgte am Corning Blutgasautomaten 175. Die Bestimmung geschah innerhalb von 3o Minuten; die Proben wurden solange im Eisbad konserviert.

4.8 Schlüssel (Versuchsplan)

Dosierung	Prob. Nr.		1. Applikation A		2. Applikation B	
			SHF 312	Flunitrazepam	SHF 312	Flunitrazepam
	1	2		x	x	
	2	5	x			x
	3	8	x			
	4	9	x			
	5	14	x			
	6	15			x	
B_1/B_2	7	18	x			
0,5 mg	8	19			x	
	9	30	x			
	10	31			x	
	11	35			x	
	12	36	x			
	13	7	x			
	14	11	x			
	15	12			x	
	16	13			x	
	17	16	x			
B_3/B_4	18	17			x	
	19	20			x	
1,0mg	20	25	x			
	21	27			x	
	22	28			x	
	23	29	x			
	24	34	x			
	25	1			x	
	26	3			x	
	27	4	x			
	28	6			x	
	29	10			x	
	30	21	x			
B_5/B_6	31	22			x	
2,0mg	32	23			x	
	33	24	x			
	34	26	x			
	35	32			x	
	36	33	x			

Die n = 36 Probanden werden den Gruppen B_1/B_2, B_3/B_4 und B_5/B_6 randomisiert zugeordnet.

Für jede Substanz werden getrennt die Dosiswirkungsbeziehungen ermittelt. Es ist ein intraindividueller Vergleich beider Substanzen bei je gleich hoher Dosierung durchgeführt worden.

Für jede Substanz werden getrennt Dosiswirkungsbeziehungen ermittelt. Es ist ein intraindividueller Vergleich beider Substanzen bei je gleich hoher Dosierung durchgeführt worden.

4.9 Statistische Grundlagen

4.9.1 Warum einfache Varianzanalyse

Bei der vorliegenden Studie erhielt jeder Proband im Abstand von mindestens 2 Tagen eine Dosis gleicher Quantität pro kg Körper_ gewicht von jedem Pharmakon in zufälliger Reihenfolge.

Zur statistischen Auswertung war folglich ein für abhängige Stichproben geeignetes Testverfahren zu wählen. Hierfür bietet sich üblicherweise die Varianzanalyse (einfache) an.

Ferner spricht dafür die höhere mathematische Genauigkeit und die Möglichkeit, diejenigen Anteile der Gesamtvariabilität, die auf erkannte Ursachen zurückzuführen sind, zu eliminieren.

4. 9.2 Einfache Varianzanalyse:

Mit Hilfe der einfachen Varianzanalyse wird getestet, ob die beobachteten Differenzen der Mittelwerte von K aufbereiteten Klassen zufallsbedingt oder darauf zurückzuführen sind, daß tatsächlich Unterschiede bei den Mittelwerten der entsprechenden Grundgesamtheiten bestehen.

Es wird angenommen, die i-te Klasse setzt sich aus n_i Beobachtungen zusammen (die Anzahl der Beobachtungen der jeweiligen Stichproben kann gleich oder verschieden sein). Es ist die Null-Hypothese zu testen, ob die Mittelwerte der K Grundgesamtheiten alle gleich sind.

1. Mittelwert der Beobachtungen der i-ten Klasse (i=1,2,3..k)

$$\bar{x}_i = \frac{\sum_{j=1}^{n_i} x_{ij}}{n_i}$$

2. Standardabweichung der Beobachtungen der i-ten Klasse

$$s_i = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^{n_i} x_{ij}^2 - n\bar{x}_i^2}{n - 1}}$$

3. Summe der Beobachtungen der i-ten Klasse

$$Sum_i = \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij}$$

4. Gesamtquadratsumme

$$SS_{Total} = \sum_{i=1}^{k} \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij} - \frac{\left(\sum_{i=1}^{k} \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij}\right)^2}{\sum_{i=1}^{k} n_i}$$

5. Quadratsumme zwischen den Mittelwerten der Klassen

$$SS_{zwischen} = \sum_{i=1}^{k} \cdot \frac{\left(\sum_{j=1}^{n_i} x_{ij}\right)^2}{n_i} - \frac{\left(\sum_{i=1}^{k} \sum_{j=1}^{n_i} x_{ij}\right)^2}{\sum_{i=1}^{k} n_i}$$

6. Fehlerquadratssumme = Quadratsumme innerhalb der Klassen

$$SS_{innerhalb} = SS_{Total} - SS_{zwischen}$$

7. Anzahl der Freiheitsgrade von $SS_{zwischen}$

$$df_1 = k - 1$$

8. Anzahl der Freiheitsgrade von $SS_{innerhalb}$

$$df_2 = \sum_{i=1}^{k} n_i - 1$$

9. Gesamtheit der Freiheitsgrade

$$df_3 = df_1 + df_2$$

10. Durchschnittsquadrat zwischen den Klassen

$$MS_{zwischen} = \frac{SS_{zwischen}}{df_1}$$

11. Durchschnittsquadrat innerhalb der Klassen

$$MS_{innerhalb} = \frac{SS_{innerhalb}}{df_2}$$

12. F - Wert

$$F = \frac{MS_{zwischen}}{MS_{innerhalb}}$$

4.10 Meßgeräte

4.10.1 Meßgerät Hb-Bestimmung

Die Hb-Bestimmung wurden mit dem Hämoglobinometer der Fa.Coulter Elektronic Ltd. durchgeführt.

4.10.2 Meßgerät für Blutgasanalyse

Die Blutgasanalysen wurden mit einem vollautomatischen Blutgasanalysator Marke "Corning 175" der Fa.IMA Gießen vorgenommen.

4.10.3 Rechner für Statistik

Die Ermittlung der rechnerischen Werte und die statistische Verarbeitung erfolgte anhand der Meßergebnisse auf einem vorprogrammierbaren Kleinrechner Marke "Hewlett Packard HP 97".

5. Blutgas- und Säuren- Basen-Parameter

5.1 Hb

Der Hb-Wert gibt die Menge des Hämoglobins in g pro 1oo ml Blut an. Das Hämoglobin ist in erster Linie dafür verantwortlich das Gewebe mit Sauerstoff zu versorgen.

Normbereich beim männlichen Erwachsenen 14,5 g pro 1oo ml Blut. (Lit.: Kramer, Gauer, Jung: Physiologie der Atmung)(Lit.1)

5.2 pH

Die Aufrechterhaltung eines stabilen pH's im Organismus ist lebenswichtig. Das pH einer Lösung ist der dekadische Logarithmus des reciproken Wertes der H^+-Konzentration, d.i. der negative Logarithmus der H^+-Konzentration.
($pH = \log \frac{1}{H^+} = - \log H^+$).
Der Normbereich des Blut-pH liegt bei $7{,}4o \pm o{,}o5$
pH = 7 bedeutet neutrale Reaktion
pH kleiner 7 saure Reaktion (H^+ höher)
pH Größer 7 alkalische Reaktion (H^+ niedriger)

(Lit.: Gauer, Kramer, Jung S.117)(Lit.1)

5.3 pO_2 Sauerstoffpartialdruck

Der Normbereich des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes liegt bei $85 \pm$ mm Hg. Bei einem verminderten Angebot von Sauerstoff, z.B. medikamentös bedingter Depression des Atemzentrums sinkt der pO_2. Umgekehrt steigt der pO_2, bei einem Überangebot an Sauerstoff, z.B. reaktiver Hyperventilation. (Lit.: Ganong S.624)(Lit.5)

Abb.3 O_2 - Bindungskurve (O_2 - Dissoziationskurve) des Blutes als Beziehung zwischen der gesamten O_2 - Konzentration und dem O_2 Druck P_{O_2} (Lit.5)

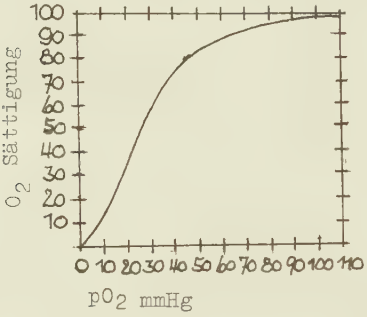
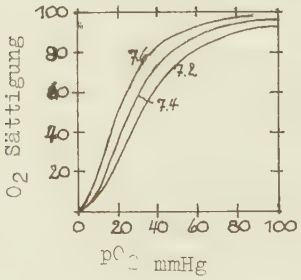


Abb.4 O_2 - Hb - Dissoziationskurve (bei pH 7,4; 7,6; 7,2)

Lit.: Gauer, Kramer, Jung Abb.3o S.67 (Lit.1)



5.4 O_2 Sät% (prozentuale Sauerstoffsättigung des Hämoglobins

$$O_2\text{-Sättigung} = \frac{\text{chem.Gebundenes } O_2}{O_2\text{-Kapazität}} = \frac{HbO_2}{(Hb)+(Hb\ O_2)}$$

(HbO_2) ist die Konzentration des mit O_2 beladenen Hämoglobins und (Hb) Konzentration des nicht beladenen Hämoglobins in einer Blutprobe.
(Lit.: Gauer, Kramer, Jung S.61) (Lit.1)
Die O_2-Sättigung ist direkt abhängig vom Sauerstoffpartialdruck; mit zunehmenden pO_2 steigt auch die prozentuale Absättigung des Hämoglobins. Der Normbereich der O_2-Sättigung liegt bei $95 \pm 2\%$. Zwei wichtige Faktoren beeinflussen die O_2-Hb-Dissoziationskurve: pH und Temperatur. Eine Erniedrigung der Temperatur bewirkt eine Erhöhung der Affinität des Hämoglobins für O_2 und umgekehrt. (sh.Abb.4)
Eine Erhöhung des CO_2 - Druckes oder der H^+ -Konzentration (= Erniedrigung des pH-Wertes) führt zu einer "Rechtsverschiebung", eine Erniedrigung des CO_2 - Druckes oder der H^+ - Konzentration (= Erhöhung des pH-Wertes) zu einer Linksverschiebung der O_2 - Bindungskurve des Blutes. Dieses Verhalten wird Bohreffekt genannt.
(Lit.: Gauer, Kramer, Jung S.67)(Lit.1)

5.5 pCO_2 (Kohlendioxydpartialdruck)

Der Normbereich des pCO_2 liegt bei 40 ± 5 mm Hg im arteriellen Blut. Bei einem erhöhten Angebot von CO_2 in den Lungen infolge Hypoventilation, z.B. bei medikamentös bedingter Depression des Atemzentrums steigt auch der pCO_2 im Blut. Es kann eine respiratorische Azidose entstehen. Umgekehrt verhält sich der pCO_2 bei Hyperventilation und vermehrtem Abatmen von Kohlendioxyd. (Lit.1)

Gemäß der Henderson-Hasselbalch-Gleichung

$$pH = pK + lg \frac{(HCO_3^-)}{pCO_2}$$

verhält sich der pCO_2 umgekehrt proportional dem pH.

5.6 Standard - Bikarbonat

Das Standard-Bikarbonat ist definiert als die Plasmabikarbonat-Konzentration des arteriellen Plasmas bei einem pCO_2 von 4o mm Hg, bei 37° C und bei vollständiger Sättigung des Hämoglobins mit Sauerstoff. Normbereich: 23 ± 4 mmol/l. (Lit.: Gauer, Kramer, Jung S.15o) (Lit.1)

5.7 Aktuelles Bikarbonat

Das aktuelle Bikarbonat ist definiert als die Bikarbonatkonzentration im Serum, die bei bekannten pH u. pCO_2 tatsächlich vorhanden ist, wobei das Hämoglobin vollständig mit Sauerstoff abgesättigt ist.

Änderungen der metabolischen, aber auch respiratorischen Komponente des Säure-Basen-Gleichgewichtes bewirken somit eine Änderung der aktuellen Plasma-Bikarbonat-Konzentration. Normbereich: 24 ± 4 mmol/l.

Das aktuelle Bikarbonat verhält sich wie das Standardbikarbonat, doch sind die Veränderungen stärker ausgeprägt, da sich das aktuelle Bikarbonat auf den jeweils herrschenden CO_2 - Partialdruck bezieht.

5.8 BE (Basenüberschuß) und Pufferbasen

Die Basenabweichung ist der im Angelsächsischen bekannte Begriff Base-Excess also Basenüberschuß.

Da hiermit ein negativer als auch positiver Wert gekennzeichnet ist, ist der Ausdruck Überschuß irreführend.
Bei einer Pufferbase von 4o mmol/l beträgt B.E. - 8 mmol/l. B.E. gibt somit die Abweichung der Puffer-Base vom Normalwert an. Gegenüber anderen metabolischen Parametern hat B.E. eine Reihe von Vorteilen. Zunächst ist die Pufferwirkung des Hämoglobins miteingeschlossen. Darüber hinaus ist der Normalwert "Null" und Abweichungen werden quantitativ in mmol/l ausgedrückt.

Kurz definiert gibt diese Größe an wieviel meg/l einer starken Base bzw. starken Säure (bei 4 = 37° C und voller O_2 - Sättigung) dem Blut zugesetzt werden müssen um dessen pH auf 7,4 einzustellen.
Normbereich: $\pm$ 5 mmol/l.

Die Pufferbasen werden definiert als die Summe aller Pufferanionen z.B. (Bikarbonat, Plasmaproteine, neg. geladene Gruppen des Hämoglobins) bei Standardbedingungen (pCO_2 = 4o).

Der Normalwert beträgt 48 mmol/l, sodaß beispielsweise bei einer Basenabweichung von $\pm$ 4 mmol/l die Pufferbase 52 mmol/l beträgt.

(Lit.: Ganong S. 711). (Lit.5)

6. Ergebnisse

6.1. pH (Kurven Abb.3)

6.1.1 Verlauf bei Dosis o,5 mg SHF

Leerwert im Mittel 7,35
Nach SHF-Injektion ein Abfall von 7,353 auf 7,349; dann annähernd konstante Werte.

Die Standardabweichung liegt bei fast allen Meßzeiten bei etwa o,o3. 5. und 45. Minute s = o,o26 (sh.Tabelle

6.1.2 Verlauf bei Dosis 1,o mg SHF

Leerwert im Mittel 7,37
Nach SHF-Injektion ein Abfall von 7,37 auf 7,36, ohne Bedeutung. In der 7. Minute der niedrigste Wert 7,34, jedoch im Normbereich. Ansonsten ist der Verlauf der Mittelwertskurve unauffällig.

Die Standardabweichung liegt bei fast allen Meßzeiten zwischen o,o4 und o,o5. Lediglich nach SHF-Injektion in der 1. Minute ist die Streubreite o,o6 (sh.Tabelle und Kurve).

6.1.3 Verlauf bei Dosis 2,o mg SHF

Leerwert im Mittel 7,35
Nach SHF-Injektion Abfall von 7,35 auf 7,34. Der sonstige Verlauf der Kurve ist unauffällig.
Die Standardabweichung liegt bei fast allen Meßzeiten bei o,o3. Lediglich in der 7. und 15. Minute eine geringere Streubreite s = o,o2 (sh.Tabelle und Kurve).

6.1.4 Vergleich

Alle drei Mittelwertskurven liegen im Normbereich. Der Verlauf bei Dosis von 2,o mg SHF erscheint jedoch ausgeglichener und hat die geringere Streubreite. Bei der Dosis 1,o mg und o,5 mg SHF erreichen die pH-Werte nicht mehr ganz die Leerwerte.

6.2. pO_2 (Kurven Abb.1)

6.2.1 Verlauf bei Dosis o,5 mg SHF

Leerwert 87,74 mmHg
Nach SHF-Injektion Abfall um etwa 5 mmHg. Ab der 3. Minute steigt der pO_2 kontinuierlich an und erreicht nach 15 Minuten den Leerwert. Nach 6o Minuten übertrifft der pO_2 den Leerwert um 4 mmHg. Dieses Phänomen kann man als kompensatorische Hyperventilation werten.
Die Standardabweichung ist beim Leerwert mit 11,148 mmHg am größten, am niedrigsten mit 7,459 mmHg in der 3. Minute und erreicht nach 6o Minuten fast den Leerwert (sh.Tabelle und Kurve).

6.2.2 Verlauf bei Dosis 1,o mg SHF

Leerwert 97,158 mmmHg
Nach SHF-Injektion sinkt der pO_2 auf 87,4o in der 3. Minute sogar auf 83,28. Diese Werte sind signifikant. Allmäl licher Anstieg ab der 5. Minute von 83,36 mmHg auf 9o,72 mmHg bis zur 6o. Minute. Der Ausgangswert wurde somit nicht erreicht. Die Ausgangs-Standardabweichung beträgt

1o,8 mmHg, nach SHF-Injektion 13,6 mmHg und pendelt sich auf ca. 9 - 1o mmHg ein. 15. Minute s = 6,8 mmHg.

6.2.3 Verlauf bei Dosis 2,o mg SHF

Leerwert 93,13 mmHg
Nach Injekton 85,63 mmHg, dann allmählicher Anstieg bis nach 6o Minuten annähernd der Leerwert erreicht wird. Dementsprechend ist auch die Standard-Abweichung sehr gering. Sie schwankt in einem Bereich von 6,7 und 9,4 mmHg. (sh.Tabelle und Kurve).

6. .4 Vergleich

Im Gegensatz zu den Werten bei der Dosis von 1,o mg SHF fällt der pO_2 bei der Dosis von 2,o mg SHF kaum gegenüber seinem Ausgangswert von 93 mmHg ab. Bei den Dosierungen von 1,o und o,5 mg SHF signifikanter Abfall in der 1. bis 3. Minute und kompensatorische Hyperventilation nach 6o Minuten. Dieses Phänomen können wir überraschenderweise bei der höheren Dosierung von 2,o mg SHF nicht feststellen. Es besteht im Hinblick auf die pO_2 keine Dosis-Wirkungsbeziehung.

6.3. O_2 Sättigung

6.3.1 Verlauf bei Dosis o,5 mg SHF

Die gesamte Mittelwertskurve verläuft im Normbereich. Der Leerwert beträgt 95,7%, der nach 6o Minuten um 1% übertroffen wird (Hyperventilation). Geringer Abfall der Sättigung bis zur 5. Minute um ca. 1% auf 94,6%, dann wieder kontinuierlicher Anstieg auf 96,1% bis zur 6o. Minute.
Die Standardabweichung liegt bei den meisten Zeitpunkten um ca. 1,4% bis 1,7%. (sh.Tabelle)

6.3.2 Verlauf bei Dosis 1,o mg SHF

Der Mittelwert sinkt nach Injektion von 97% auf 95,5%, in der 3. Minute auf 94,3% und steigt dann langsam entsprechend dem pO_2 nach 6o Minuten auf 96,8% an. Die Ausgangs-Standardabweichung beträgt o,9%. Nach Injektion wird die Streubreite größer entsprechend dem langsamen Anstieg der O_2 Sättigung. (sh.Tabelle)

6.3.3 Verlauf bei Dosis 2,o mg SHF

Entsprechend dem pO_2 findet man im Mittel nur ein geringes Absinken der O_2 Sättigung. In der 1. Minute vom Leerwert von 96% um 1% auf 95%. Sie bleibt dann annähernd konstant und erreicht nach 45 Minuten wieder 96%. Auch die Standard-Abweichung verbleibt auf einem ziemlich konstanten Wert, ca. 1,2 - 1,8% mit Ausnahme des 45 Minuten-Wertes von o,8%. (Sh.Tabelle)

6.3.4 Vergleich

Die drei Mittelwertskurven weisen in ihrem Verlauf keine signifikanten Unterschiede auf. Auch mit der Bestimmung und Auswertung der O_2 Sättigung kann eine Dosiswirkungsbeziehung widerlegt werden.

6.4 pCO_2 (Kurven Abb.2)

6.4.1 Verlauf bei Dosis o,5 mg SHF

Die Veränderungen des pCO_2 sind bei dieser niedrigen Dosierung minimal. In der 1. Minute steigt er um 1,5 mmHg über den sehr niedrigen Ausgangswert von 38,5 mmHg an. Dieser niedrige Ausgangswert läßt sich auf die starke Hyperventilation auf Grund des psychischen Stresses vor der Injektion zurückführen. Von der 5. bis 1o. Minute erreicht der pCO_2 fast den Normalwert von 4o,o mmHg. Dies beweist eine Normalisierung der Atmung nach Injektion des Hypnotikums. Die Standard-Abweichungen sind mit 2,1 - 3,oo mmHg sehr niedrig.

6.4.2 Verlauf bei Dosis 1,o mg SHF

Leerwert 36,o mmHg (starke Hyperventilation). Nach Injektion Anstieg um 1,34 mmHg; bis zur 15. Minute bleiben die Werte alle unter 4o,o mmHg. Nach 15, 3o und 45 Minuten erreicht der pCO_2 etwa 4o,o mmHg (intermittierende Atemventiliation), fällt aber nach 6o Minuten wieder auf 37,o mmHg ab. Diese signifikanten Werte deuten auf eine starke Hyperventilation (respiratorische Alkalose) hin. Auch der

pH ist wie schon erwähnt signifikant erniedrigt. Die Standard-Abweichungen liegen in der 1. und 3. Minute um ca. 6 mmHg, sonst bei ca. 4 - 5 mmHg. Nach 6o Minuten ist sie mit 7,3 mmHg am größten.

6.4.3 Verlauf bei Dosis 2,o mg SHF

Leerwert 39,5 mmHg, nach Injektion Anstieg um 2,o mmHg, dann annähernd konstant bis zur 3o. Minute. Ab der 3o. Minute beträgt der Wert 42,7 mmHg (fast Norm). Damit ist bewiesen, daß sich auch eine Dosierung von 2,o mg SHF in keiner Weise atemdepressorisch auswirkt, Die Standard-Abweichung bei allen Werten annähernd gleich (3,45 - 4,81 mmHg).

6.4.4 Vergleich

Die pCO_2 Kurve verläuft bei Dosis o,5 mg SHF insgesamt ausgeglichener als bei der Dosis von 1,o mg SHF. Auch bei der Dosis 2,o mg SHF liegen die Werte im Normbereich; folglich auch hier bewiesen, keine Dosiswirkungsbeziehung.

6.5 Standard-Bikarbonat

6.5.1 Verlauf bei Dosis o,5 mg SHF

Leerwert 21,o mmol/l. Nach Injektion kontinuierlicher Anstieg auf 22,18 mmol/l bis zur 15. Minute; dann wieder Absinken bis zum Endwert von 21,78 mmol/l. Die Standard-Abweichungen liegen zwischen 1,2 und 1,7 mmol/l. Diese hohen Standard-Abweichungen ergeben sich aus den verschiedenen Ausgangswerten bei den einzelnen Probanden. Die Werte liegen alle im unteren Normbereich.

6.5.2 Verlauf bei Dosis 1,o mg SHF

Leerwert 2o,88 mmol/l. Der Endwert beträgt nur 21,55 mmol/l. Innerhalb dieser Schwankungsbreite von o,67 mmol/l liegen die übrigen Werte. Standardwerte: zwischen 1,7 und 2,7 mmol/l.
Die Ursache der unter der Norm liegenden Bikarbonatkonzentration liegt wohl im psychisch bedingten Hyperventilieren. Ein niedriges Angebot von CO_2 bringt einen Abfall der Bikarbonatkonzentration.

6.5.3 Verlauf bei Dosis 2,o mg SHF

Das Bikarbonat steigt von 22,o8 mmol/l kontinuierlich auf 23,25 mmol/l bis zur 5. Minute an und hält diesen Wert annähernd konstant bis zur 6o. Minute. Die Werte liegen alle im Normbereich. Die Standard-Abweichungen um ca. 2,7 mmol/l. Diese Extrem hohen Standard-Abweichungen sind Resultat der verschieden hohen Ausgangswerte der einzelnen Probanden.

6.5.4 Vergleich

Die Bikarbonat-Konzentrationen liegen bei den niedrigen Dosierungen im unteren Normbereich. Bei der Dosis von 2,o mg SHF im Normbereich. Auch hier keine signifikanten Unterschiede.

6.6. Base Excess

6.6.1 Verlauf bei Dosis o,5 mg SHF

Leerwert minus 3,683. Nach Injektion sinkt der Wert um etwa o,4 mmol/l, steigt dann kontinuierlich an bis zur 5. Minute. Der 7 Minuten-Wert beträgt - 2,9 mmol/l und der 15 Minuten-Wert 2,8 mmol/l.(Übrige Werte sh.Tabelle). Die relativ hohen Werte lassen sich durch die leichte acidotische Stoffwechsellage erklären. Die Standard-Abweichungen schwanken zwischen 1,5 und 2,1 mmol/l.

6.6.2 Verlauf bei Dosis 1,o mg SHF

Leerwert - 2,542 mmol/l. Nach Injektion Anstieg auf - 3,21 mmol/l, ziemlich gleichbleibende konstante Werte bis zur 45. Minute. Nach 1 Stunde wird der Leerwert wieder erreicht. Die Standard-Abweichungen verlaufen etwas unterhalb der Norm mit nur sehr geringfügigen Schwankungen, 2,1 - 1,9 mmol/l i.e. im acidotischen Bereich.

6.6.3 Verlauf bei Dosis 2,o mg SHF

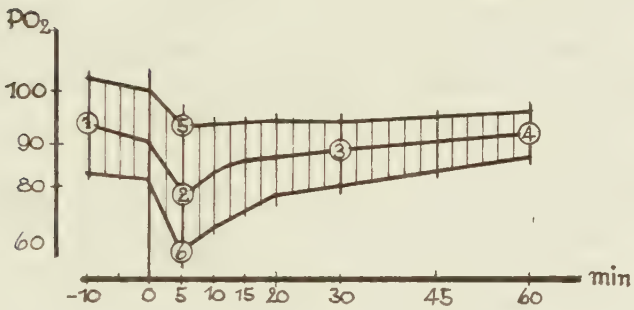
Leerwert - 2,483 mmol/l. Bis zur 3o. Minute bleiben die Werte ziemlich konstant gleich, in der 3o. Minute Absinken auf 1,9 mmol/l. Die Standard-Abweichungen sind mit 3,3 mmol/l sehr hoch, nur der 1o Minuten-Wert von 2,24 mmol/l fällt aus der Reihe.

6.6.4 Vergleich

Alle ermittelten Werte liegen im unteren Normbereich. Zwischen den drei Dosierungen sind nur geringfügige Unterschiede festzustellen. Bei der Dosis von 2,o mg SHF können Werte etwas unter der Norm möglich sein. Sonst keine signifikanten Unterschiede. Ähnlich dem B.E. verhalten sich die Pufferbasen.

7. Diskussion

An Hand einer schematischen Darstellung des pO_2-Verlaufs soll zunächst allgemein die Frage nach einer Wirkung von SHF auf die Blutgase behandelt werden.



Zu 1)

Zum Zeitpunkt - 5 Min. zeigen die Mittelwerte der O_2-Spannungen bei allen Untersuchungen eine Erhöhung über den physiologischen Ruhewert. Diese Abweichung wird durch den Streß der Probanden erklärt, der mit dem Legen des intravenösen und vor allem intraarteriellen Katheters verbunden ist und bei einer Vielzahl der Probanden zu einer Hyperventilation führt. Eine Senkung des pO_2 erfolgt in der 5-minütigen Erholungspause vor der Injektion. Dieser Befund verdeutlicht die Empfindlichkeit der Blutgase gegenüber dem emotionellen Atemantrieb.

Zu 2)

Der Abfall der O_2-Spannung ist bei allen Versuchen nach i.v.Gabe des Benzodiazepins bereits 1 Minute nach Injektion deutlich und erreicht seinen Höhepunkt nach ca. 3 - 5 Minuten.

Zu 3)

Nach etwa 1o Minuten kehrt der pO_2 wieder auf den Ruhewert zurück.

Zu 5) und 6)

Interessant ist die weite Streuung in der kritischen Phase von der 5. bis zur 1o. Minute bei gleicher Medikation und Dosierung, Es gibt Probanden, deren O_2-Spannung während der gesamten Untersuchung über dem physiologischen Normbereich liegt. Andere Probanden reagieren mit starkem Abfall.

Zu 4)

In den ersten 3o Minuten nach Injektion normalisiert sich die O_2-Spannung wieder, um dann bis zur 6o. Min. im Mittel sogar über die Norm anzusteigen. Möglicherweise kommt hier neben der kompensatorische Reaktion auf die eingegangene O_2-Schuld, der verminderte O_2-Verbrauch infolge der muskelrelaxierenden Wirkung der Substanz zur Geltung.

Unter Ruheatmung ist der O_2-Mangelantrieb bis zu pO_2-Werten um 5o mmHg relativ gering. Dieses Verhalten ist aus der Sauerstoff-Sättigungskurve verständlich. z.Zt. ist bei 5o mmHg noch über 8o% des Hämoglobins gesättigt und so keine Beeinträchtigung der Sauerstoffversorgung gegeben. Die pO_2-Werte liegen bei allen Probanden über 5o mmHg.

In ihrer Tendenz gleich, aber weniger ausgeprägt, sind die Veränderungen der CO_2-Spannungen. Die Mittelwerte bleiben bei allen Untersuchungen im Bereich der physiologischen Norm. Wegen der sehr viel kürzeren Austauschzeit von CO_2 gegenüber O_2 reagiert der CO_2-Spiegel nicht so empfindlich auf eine veränderte Ventilation wie O_2.

Vergleicht man SHF mit anderen Benzodiazepinen in unserer Studie mit Rohypnol (sh.Doktorarbeit Wolfgang Sohler) so ist die Beeinträchtigung der Atmung durch SHF deutlich geringer als durch Rohypnol. Zugrunde gelegt sind equipotente Dosen, die in Bezug auf die Vigilanz mittels EEG-Registrierung gesichert wurden. (Lit.: 4)

Anhand der Kurven (Daten) läßt sich ableiten, daß SHF einen geringen Einfluß auf die Atmung hat. Sowohl bei einer Dosis von o.5 mg, die bereits einen deutlichen sedierenden Effekt zeigt, wie auch bei 2.o mg fallen die Mittelwerte der O_2-Spannungen nicht aus dem physiologischen Normbereich. Also keine Dosisabhängigkeit.

8. Zusammenfassung

Bei der Auswertung der Prüfergebnisse wird deutlich, daß eine Medikation mit dem Chlordiazepinderivat SHF 312 (Lormetazepam) die geringeren Nebenwirkungen auf Atmung, Blutgase und Stoffwechsellage hat als die Verabreichung von Rohypnol oder anderen Benzodiazepinen. (Lit.: 2)
Die Nebenwirkungen in Bezug auf die Blutgase sind nicht so ausgeprägt, treten nicht so akut ein und werden schneller kompensiert. Für den Normalpatienten ist das mit Sicherheit angenehmer, für den Risikopatienten weniger kritisch.

Unter der Medikation mit Rohypnol verschiebt sich die Stoffwechsel-Situation mehr zum acidotischen Bereich als bei Gabe von SHF 312 (Lit.: Doktorarbeit w.Sohler); man darf allerdings bei der Beurteilung der Nebenwirkung eines Medikaments dessen pharmakologische Potenz außer Acht lassen. Eine höhere Potenz kann gegebenenfalls größere Nebenwirkungen hervorrufen.

Doch läßt nach persönlicher Mitteilung von Prof.Doenicke die Auswertung des EEG's erkennen, daß SHF 312 in seiner pharmakologischen Potenz dem Diazepam und Rohypnol zumindest ebenbürtig, wenn nicht überlegen ist.

Sind nun die ersten Ergebnisse der Untersuchung hinsichtlich der erzielten pharmakologischen Wirkung zutreffend, ist es zulässig und aussagekräftig, die Nebenwirkungen direkt zu vergleichen.

Zum Schluß möchte ich bemerken, daß es die Pflicht eines jeden Arztes sein sollte, die Komplikationsmöglichkeit und damit das Risiko für den Patienten möglichst gering zu halten. Es ist z.B. die prophylaktische Anwendung nur solcher Medikamente angeraten, die bei gleicher pharmakologischer Potenz die geringeren Nebenwirkungen

zeigen. Dafür bietet sich nach unserer Untersuchungen der sedierenden Narkosevorbereitung das SHF 312 an, das bei gleicher oder sogar höherer Potenz die geringeren Nebenwirkungen zeigt als die bislang allgemein gebräuchlichen Benzodiazepine.

9. Anhang: Kurven und Tabellen

Abb. 1: Vergleichskurven des Sauerstoffpartialdruckes
(Dosis o,5 mg, 1,o mg, 2,o mg)

Abb. 2: Vergleichskurven des Kohlendioxidpartialdruckes
(Dosis o,5 mg, 1,o mg, 2,o mg)

Abb. 3: Vergleichskurven des pH-Wertes
(Dosis o,5 mg, 1,o mg, 2,o mg)

Tab. 1 bis Tab. 3: Mittelwert und Standardabweichung
(pH, pCO_2, pO_2, HCO_3^-, BE, $O_2SAT\%$)

Tab. 1: SHF o,5 mg
Tab. 2: SHF 1,o mg
Tab. 3: SHF 2,o mg

Tab. 4 bis Tab. 6: Varianz und mittlerer Fehler des Mittelwertes
(pH, pCO_2, pO_2, HCO_3^-, BE. $O_2SAT\%$)

Tab. 4: SHF o,5 mg
Tab. 5: SHF 1,o mg
Tab. 6: SHF 2,o mg

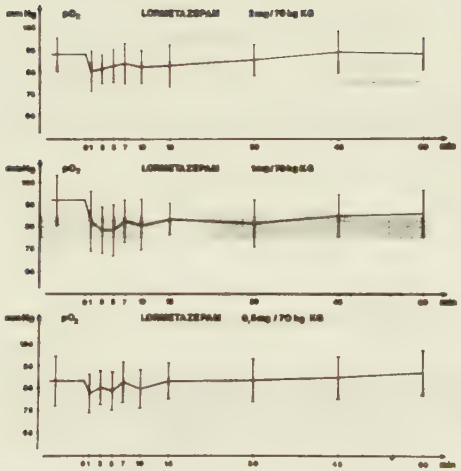


Abb.1

Verlauf des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks im Blut nach i.v.-Gabe von SHF ir drei verschiedenen Dosen.

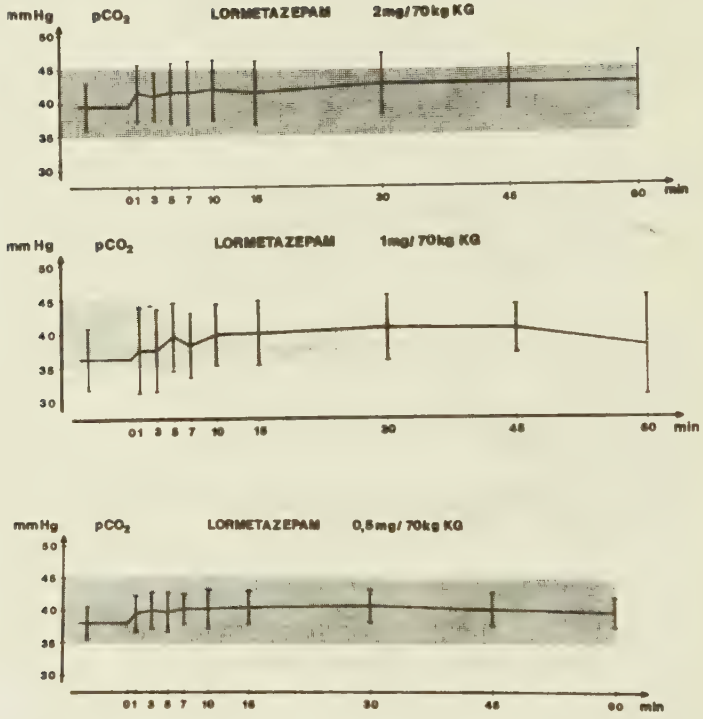


Abb.2
Verlauf des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks im Blut nach i.v.-Gabe von SHF in drei verschiedenen Dosen.

SHF o,5

Mittelwert/Standartabweichung

Proband . . . Name

Versuchstag . . 77

Abnahmezeiten	- 5	+ 1	+ 3	+ 5	+ 7	+ 1o	+ 15	+ 3o	+ 45	+ 6o
pH 7,4O ± O,O5	± 7,353 ± 3,76 x $1o^{-2}$	± 7,349 ± 3,465x $1o^{-2}$	± 7,348 ± 3,52 x $1o^{-2}$	± 7,347 ± 2,695x $1o^{-2}$	± 7,348 ± 3,344x $1o^{-2}$	± 7,348 ± 3,21 x $1o^{-2}$	± 7,349 ± 3,481x $1o^{-2}$	± 7,346 ± 2,87 x $1o^{-2}$	± 7,349 ± 2,642 x $1o^{-2}$	± 7,351 ± 2,984x $1o^{-2}$
pCO_2 mmHg 4O±5	38,o5 ± 2,61	39,55 ± 2,759	39,842 ± 2,792	39,742 ± 3,o34	4o,19 ± 2,353	4o,26 ± 2,918	4o,58 ± 2,467	4o,783 ± 2,523	4o,225 ± 2,533	39,642 ± 2,19
pO_2 mmHg 85±5	87,742 ± 11,148	82,45 ± 8,7	84,82 ± 7,459	83,6 ± 8,366	85,27 ± 9,1	84,54 ± 8,4	87,742 ± 8,12	88,342 ± 9,487	89,88 ± 9,o65	91,81 ± 1o,o2
HCO_3^- mmol/l 24±2	21,o5 ± 1,394	21,683 ± 1,734	21,842 ± 1,714	21,575 ± 1,495	21,95 ± 1,484	21,983 ± 1,192	22,183 ± 1,716	22,o17 ± 1,292	21,942 ± 1,267	21,783 ± 1,182
BE mmol/l O±2	- 3,683 ± 1,831	- 3,175 ± 2,124	- 3,275 ± 1,79o	- 3,35o ± 1,57o	- 2,967 ± 1,943	- 3,oo8 ± 1,492	- 2,817 ± 2,112	- 2,95o ± 1,671	- 2,992 ± 1,566	- 3,1o8 ± 1,538
O_2 CT Vol% 2O±3										
O_2 SAT % 95±2	95,742 ± 1,4o2	94,655 ± 1,336	95,175 ± 1,o24	94, 775 ± 1,653	95,5oo ± 1,417	95,o33 ± 1,335	95,492 ± 1,152	95,717 ± 1,774	95,675 ± 1,394	96,167 ± 1,469
Hb 14,955 ±	1,146									
. . . Bar						⊕ = Einschlafzeitpunkt				

SHF 1,0

Mittelwert/Standartabweichung

Proband . . . Name

Versuchstag . . 77

Abnahmezeiten	- 5	+ 1	+ 3	+ 5	+ 7	+ 1o	+ 15	+ 3o	+ 45	+ 6o
pH 7,4o ± o,o5	7,371 ± 5,29 x $1o^{-2}$	7,366 ± 6,351x $1o^{-2}$	7,351 ± 4,94 x $1o^{-2}$	7,352 ± 5,o x $1o^{-2}$	7,347 ± 4,86 x $1o^{-2}$	7,348 ± 4,o29x $1o^{-2}$	7,349 ± 4,o72x $1o^{-2}$	7,341 ± 4,454x $1o^{-2}$	7,339 ± 4,566 x $1o^{-2}$	7,368 ± 5,974x $1o^{-2}$
pCO_2 mmHg 4o±5	36,o5 ± 4,676	37,39 ± 6,3o9	37,54 ± 6,o9	39,41 ± 5,o67	38,28 ± 4,818	39,683 ± 4,58	4o,11 ± 4,64	4o,63 ± 4,128	4o,475 ± 3,554	37,85 ± 7,318
pO_2 mmHg 85±5	97,158 ± 1o,829	87,4o8 ± 13,617	83,28 ± 1o,26	83,367 ± 11,713	87,5o8 ± 9,5	85,3 ± 11,4o3	88,36 ± 6,868	85,242 ± 1o,51	89,63 ± 9,852	9o,725 ± 1o,374
HCO_3^- mmol/l 24±2	2o,88 ± 1,738	21,1 ± 1,971	21,o1 ± 2,151	21,59 ± 1,495	21,4 ± 1,817	21,467 ± 1,785	21,785 ± 1,983	22,o17 ± 1,6	21,725 ± 2,219	21,55 ± 2,77
BE mmol/l o±2	2,542 ± 21,312	- 3,217 ± 1,875	- 3,517 ± 2,24	- 2,975 ± 1,962	- 3,183 ± 2,o15	-3,2 ± 2,114	- 2,925 ± 1,929	- 2,967 ± 2,222	- 3,2o8 ± 2,871	- 2,525 ± 2,o15
P8 O_2 CT Vol% 2o±3	21,313 ± o,978	21,163 ± o,927	21,15 ± o,93	21,o13 ± 1,oo9	21,1 ± 1,o36	21,o36 ± 1,o11	21,163 ± o,95	2o,875 ± 1,2o7	21,225 ± o,853	21,4 ± 1,39
O_2 SAT % 95±2	97 ± o,919	95,575 ± 1,911	94,353 ± 2,894	94,8 ± 3,3o5	95,658 ± 1,984	95,o58 ± 2,6o3	95,775 ± 1,632	95,233 ± 1,843	95,275 ± 3,257	96,8o8 ± 1,33
P11 Hb 15,445 ± o,78										
. . . Bar						⊕ = Einschlafzeitpunkt				

SHF 312 BB 2,0 mg

Mittelwert/Standartabweichung

Proband . . . Name

Versuchstag . . 77

Abnahmezeiten	- 5	+ 1	+ 3	+ 5	+ 7	+ 1o	+ 15	+ 3o	+ 45	+ 6o
pH 7,40 ± 0,05	7,358 ± 3,93 x $1o^{-2}$	7,349 ± 3,84 x $1o^{-2}$	4,35o ± 3,65 x $1o^{-2}$	7,346 ± 3,22 x $1o^{-2}$	7,35o ± 2,89 x $1o^{-2}$	7,345 ± 3,23 x $1o^{-2}$	7,348 ± 2,82 x $1o^{-2}$	7,345 ± 3,64 x $1o^{-2}$	7,35o ± 4,41 x $1o^{-2}$	7,352 ± 3,64 x $1o^{-2}$
pCO_2 mmHg 4o±5	39,51 ± 3,45	41,44 ± 4,26	4o,9o ± 3,49	41,54 ± 4,55	41,46 ± 4,73	41,93 ± 4,3o	41,38 ± 4,81	42,78 ± 4,6o	42,71 ± 3,93	42,42 ± 4,41
pO_2 mmHg 85±5	93,12 ± 7,52	85,63 ± 8,9o	86,25 ± 6,7o	87,93 ± 7,42	88,93 ± 8,8o	87,72 ± 7,39	87,76 ± 9,55	9o,25 ± 7,19	93,98 ± 9,49	92,81 ± 6,82
HCO_3^- mmol/l 24±2	22,o83 ± 2,767	22,342 ± 2,662	22,425 ± 2,634	22,383 ± 2,665	22,533 ± 2,721	22,517 ± 2,338	22,65o ± 2,851	23,o58 ± 2,529	23,o42 ± 2,628	23,25o ± 2,711
BE mmol/l o±2	- 2,483 ± 3,371	- 2,458 ± 3,418	- 2,4o8 ± 3,3o2	- 2,5oo ± 3,3o6	- 2,317 ± 3,317	- 2,717 ± 2,248	- 2,158 ± 3,424	- 1,917 ± 3,312	- 2,125 ± 3,413	- 1,942 ± 3,177
O_2 CT Vol% 2o±3										
O_2 SAT % 95±2	96,417 ± 1,2o1	95,415 ± 1,883	95,7oo ± 1,228	95,827 ± 1,87o	95,833 ± 1,4o3	95,4o8 ± 1,499	95,342 ± 1,593	95,542 ± 1,81o	96,675 ± o,839	96,317 ± 1,553
Hb										
. . . Bar						⏻ = Einschlafzeitpunkt				

SHF o,5

Varianz / mittler Fehler des Mittelwertes

Proband . . . Name

Versuchstag . . 77

Abnahmezeiten	- 5	+ 1	+ 3	+ 5	+ 7	+ 1o	+ 15	+ 3o	+ 45	+ 6o
pH 7,40 ± 0,05	$1{,}414\times10^{-3}$	$1{,}2\times10^{-3}$	$1{,}24\times10^{-3}$	$7{,}263\times10^{-4}$	$1{,}118\times10^{-3}$	$1{,}029\times10^{-3}$	$1{,}21\times10^{-3}$	$8{,}237\times10^{-4}$	$6{,}978\times10^{-4}$	$8{,}9o6\times10^{-4}$
	$4{,}o83\times10^{-4}$	$3{,}466\times10^{-4}$	$3{,}58\times10^{-4}$	$2{,}1\times10^{-4}$	$3{,}23\times10^{-4}$	$2{,}97\times10^{-4}$	$3{,}498\times10^{-4}$	$2{,}378\times10^{-4}$	$2{,}o14\times10^{-4}$	$2{,}571\times10^{-4}$
pCO_2 mmHg 40±5	6,8o3	7,612	7,795	9,2o6	5,537	8,514	6,o86	6,363	6,418	4,795
	1,964	2,197	2,25	2,658	1,598	2,458	1,757	1,837	1,853	1,384
pO_2 mmHg 85±5	124,28	75,68	55,63	69,94	82,83	7o,583	65,935	89,999	82,178	1oo,32
	35,88	21,847	16,o6	2o,2	23,91	2o,375	19,o34	25,98	23,723	28,96
HCO_3^- mmol/l 24±2	1,945	3,oo7	2,939	2,235	2,2o1	1,419	2,945	1,669	1,6o4	1,398
	o,561	o,869	o,848	o,645	o,635	o,41o	o,85o	o,482	o,463	o,4o4
BE mmol/l o±2	3,354	4,511	3,2o4	2,467	3,773	3,226	4,46o	2,792	2,454	2,364
	o,968	1,3o2	o,925	o,712	1,o89	o,643	1,287	o,8o6	o,7o8	o,683
O_2 CT Vol% 20±3										
O_2 SAT % 95±2	1,964	1,785	1,o49	2,731	2,oo9	1,782	1,326	3,147	1,944	2,159
	o,567	o,538	o,3o3	o,788	o,58o	o,515	o,329	o,9o9	o,561	o,623
Hb 1,313 o,396										
. . . Bar						⊕ = Einschlafzeitpunkt				

SHF 1,o

Varianz / mittlerer Fehler des Mittelwertes

Proband . . . Name Versuchstag . . 77

Abnahmezeiten	- 5	+ 1	+ 3	+ 5	+ 7	+ 1o	+ 15	+ 3o	+ 45	+ 6o
pH 7,40 ± 0,05	$2{,}799x1\bar{5}^{3}$	$4{,}o33x1\bar{o}^{3}$	$2{,}44x1o^{-3}$	$2{,}5x1o^{-3}$	$2{,}361x1o^{-3}$	$1{,}623x1o^{-3}$	$1{,}658x1o^{-3}$	$1{,}984x1o^{-3}$	$2{,}o85x1o^{-3}$	$3{,}569x1o^{-3}$
	$8{,}o8x1\bar{o}^{4}$	$1{,}164x1\bar{o}^{3}$	$7{,}o45x1o^{-4}$	$7{,}21x1\bar{o}^{4}$	$6{,}817x1o^{-4}$	$4{,}686x1o^{-4}$	$4{,}786x1o^{-4}$	$5{,}727x1\bar{o}^{4}$	$6{,}o19x1o^{-4}$	$1{,}o3x1o^{-3}$
pCO_2 mmHg 40±5	21,87	39,8	37,o7	25,68	23,21	2o,98	21,53	17,o42	12,633	53,56
	6,312	11,491	1o,7	7,412	6,7	6,o6	6,215	4,92	3,647	15,46
pO_2 mmHg 85±5	117,26	185,49	1o5,265	137,191	92,o7	13o,o2	47,17	11o,46	85,6o6	o7,615
	33,85	53,546	3o,39	39,6o4	26,58	37,53	13,617	31,886	24,712	31,o66
HCO_3^- mmol/l 24±2	3,o2	3,885	4,626	2,235	3,3	3,186	2,5o6	2,545	4,926	7,674
	o,872	1,122	1,335	o,645	o,953	o,92	o,724	o,735	1,422	2,215
BE mmol/l o±2	$4{,}542x1\bar{o}^{2}$	3,514	5,o19	3,851	4,o62	4,467	3,72	4,939	8,244	4,o58
	$1{,}311x1o^{2}$	1,o14	1,449	1,112	1,172	1,29	1,o74	1,426	2,38	1,172
O_2 CT Vol% 2o±3	o,956	o,86	o,866	1,o18	1,o74	1,o23	o,9o3	1,456	o,728	1,931
	o,338	o,3o4	o,3o6	o,36	o,38	o,362	o,319	o,515	o,257	o,883
O_2 SAT % 95±2	o,845	3,653	8,374	1o,925	3,937	6,777	2,662	3,395	1o,6o6	1,77
	o,244	1,o55	2,417	3,154	1,137	1,956	o,768	o,98	3,o62	o,511
Hb										
. . . Bar						Φ = Einschlafzeitpunkt				

SHF 2,o

Varianz / mittlerer Fehler des Mittelwertes

Proband . . . Name

Versuchstag . . 77

Abnahmezeiten	- 5	+ 1	+ 3	+ 5	+ 7	+ 1o	+ 15	+ 3o	+ 45	+ 6o
pH 7,4O ± O,O5	$1{,}54x1o^{-3}$	$1{,}48x1o^{-3}$	$1{,}34x1o^{-3}$	$1{,}o4x1o^{-3}$	$8{,}35x1o^{-4}$	$1{,}o4x1o^{-3}$	$7{,}92x1o^{-4}$	$1{,}33x1o^{-3}$	$1{,}94x1o^{-3}$	$1{,}32x1o^{-3}$
	$1{,}46x1o^{-4}$	$4{,}26x1o^{-4}$	$3{,}85x1o^{-4}$	$2{,}99x1o^{-4}$	$2{,}41x1o^{-4}$	$3{,}o1x1o^{-4}$	$2{,}88x1o^{-4}$	$3{,}83x1o^{-4}$	$5{,}61x1o^{-4}$	$3{,}82x1o^{-4}$
pCO_2 mmHg 4O±5	11,91	18,12	12,21	2o,71	22.42	18,49	23,18	21,18	15,48	19,47
	3,44	5,23	3,52	5,98	6,47	5,34	6,69	6,11	4,47	5,62
pO_2 mmHg 85±5	56,54	79,2o	44,84	55,o4	77,4o	54,63	91,2o	51,65	9o,o4	46,5o
	16,32	22,87	12.95	15,89	22,34	15,77	26,32	14,91	25,99	13,42
HCO_3^- mmol/l 24±2	7,654	7,o84	6,94o	7,1o3	7,4o2	5,465	8,128	6,334	6,9o6	7,35o
	2,21o	2,o45	2,oo3	2,o51	2,137	1,578	2,346	1,846	1,994	2,122
BE mmol/l O±2	11,362	11,684	1o,9o3	1o,933	11,oo2	5,o54	11,724	1o,972	11,651	1o,o92
	3,28o	3,373	3,147	3,156	3,176	1,459	3,385	3,167	3,363	2,913
O_2 CT Vol% 2O±3										
O_2 SAT % 95±2	1,443	3,545	1,5o7	3,498	1,97o	2,248	2,537	3,277	o,7o4	2,411
	o,4167	1,o23	o,4351	1,o55	o,569	o,649	o,733	o,946	o,2o3	o,696
Hb										
. . . Bar						Φ = Einschlafzeitpunkt				

10. Literaturnachweis

1. Piiper, J., Koepchen, H.P., (1979):
Atmung; In: Gauer, O.H., Kramer, K., Jung, R.;
Physiologie des Menschen Bd. 6, Urban und
Schwarzenberg, München, Berlin, Wien

2. Doenicke, A., Suttmann, H., Sohler, W. (1978);
Der Einfluß von Flunitrazepam und Lormetazepam
auf die Blutgase. In: Ahnefeld, F.W., Bergmann,
H., Burn, C., Dick, W., Halmügyi, M., Hossli,
G., Rügheimer, E. (Hrsg.):Klinische Anästhesio-
logie und Intensivtherapie 17

3. Hümpel, M., Nieuweboer, B., Milius, W.,Hanke,H.,
Wendt,H.:
Kinetics and Biotransformation of Lormetazepam -
II. Radioimmunologic Determination in Plasma and
Urine of Young and Elderly Subjects: First-Pass
Effect, Journal of Clinical Pharmacology and
Therapeutics (accepted for publication in 1980)

4. Schmitz, J.E., Lotz, P., Bock, K.H.,Fisseler, A.,
Ahnefeld, F.W. (1978):
Auswirkung des Flunitrazepam auf die Atmung.
In: Ahnefeld, F.W., Bergmann, H., Burn, C.,
Dick, W., Halmügyi, M., Hossli, G., Rügheimer, E.
(Hrsg.): Klinische Anästhesiologie und Intensiv-
therapie 17 - Rohypnol (Flunitrazepam): Pharmako-
logische Grundlagen - Klinische Anwendung, Springer
Berlin, Heidelberg, New York, 67 - 81

5. Ganong, W.F.: Medizinische Physiologie
- Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1971

6. Kugler, A., Doenicke, G., Suttmann, H., Laub, M., Speth, M., Woeller, L. (1980):
Ein Vergleich der hypnotischen Effekte von Flunitrazepam und Lormetazepam, in: Doenicke, A., Ott, H.: Lormetazepam (Noctamid), Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 7.1.-7.7.

Für die Überlassung des Themas und die gewährte Unterstützung danke ich
Herrn Prof. Dr. med. A. Doenicke.

Für seine gute Unterstützung in der Vorbereitung und seine praktische Hilfe während der Versuche danke ich
Herrn H. Suttmann.

TABELLARISCHER LEBENSLAUF

RUTH HIEBL

1953	6. Februar geboren in Wasserburg am Inn als Tochter des Dipl.Ing. Architekten Hans Hiebl und seiner Ehefrau Martha, geb. Wildgruber
1959	Einschulung in die Grundschule
1964	Übertritt in das staatliche, naturwissenschaftliche Luitpold-Gymnasium in Wasserburg am Inn
1973	Abitur am Luitpold-Gymnasium in Wasserburg/Inn
1973	Aufnahme des Studiums der Humanmedizin im Wintersemester an der Ludwig-Maximilian-Universität in München
1979	Staatsexamen im Oktober
1979	Approbation als Arzt im November durch das Innenministerium des Freistaates Bayern
1979	1. Dezember. Beginn meiner Tätigkeit als Assistentin an der Chirurgischen-Universitätsklinik Nußbaumstraße, München bis 31. Januar 1981